

Zusammenfassung

Fibrilläre Kollagene sind extrazelluläre Strukturproteine und bilden das Grundgerüst für die meisten Bindegewebe, einschließlich der Haut. Die für gesunde Haut typische supramolekulare Anordnung des Kollagen-Netzwerkes weist starke Veränderungen in fibrotisch veränderter Haut auf. Zellen, die in eine solche Matrix eingebettet sind, werden einer mechanischen Zugkraft ausgesetzt, die das biologische Verhalten der Zellen beeinflusst und zu Fehlfunktionen führt.

Kürzlich wurde eine hohe Expression von COMP in fibrotischer Haut von Patienten mit systemischer Sklerodermie, aber nicht in gesunder Haut beschrieben. Bislang konnte die Funktion von COMP in fibrotischer Haut nicht definiert werden.

Diese Arbeit beschreibt zum ersten Mal die Expression von COMP in gesunder humaner Haut. COMP wird hier von Fibroblasten synthetisiert und in einem charakteristischen Muster unterhalb der Basalmembran in der papillären Dermis abgelegt. Die mit Kollagen I-Fibrillen assoziierten FACIT-Kollagene XII und XIV wurden *in vitro* als neue Bindungspartner für COMP in der Haut identifiziert. Darüber hinaus ergaben ultrastrukturelle Untersuchungen eine Ko-Verteilung der beiden FACIT-Kollagene mit COMP *in vivo* in gesunder humaner Haut, die eine physiologische Relevanz dieser Interaktion in der Haut nahelegt. Somit könnte COMP durch Bindung an Kollagen I via Kollagen XII und XIV eine wichtige Rolle in der Organisation des fibrillären Kollagennetzwerks spielen. Zusätzlich könnte COMP an der Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der dermo-epidermalen Junctionszone beteiligt sein, wie die Detektion in "Anchoring Plaques" vermuten lässt.

Neben fibrotischen Biopsien von Sklerodermie-Patienten wurde auch eine hohe Expression von COMP in den lipodermatosklerotisch veränderten Plaques chronischer, nicht heilender Wunden und in dem fibroplastischen Stroma epithelialer Tumore festgestellt. Somit stellt die Induktion von COMP ein charakteristisches Merkmal fibrotischer Reaktionen der Haut allgemein dar.

Ein besonderes Merkmal fibrotischer Erkrankungen ist das vermehrte Auftreten aktivierter Fibroblasten. Sowohl die Stimulation von Fibroblasten mit TGF β 1 als auch der direkte Zellkontakt mit epithelialen Tumorzellen resultieren in erhöhter COMP Expression und können somit mit einer verstärkten Fibroblasten-Aktivierung korreliert werden. Ein weiteres charakteristisches Merkmal fibrotischer Erkrankungen ist eine dicht gepackte Kollagenmatrix, die erhöhte biomechanische Kräfte ausübt. Eine verstärkte Ablagerung von COMP in fibrotischer Haut könnte die normale Interaktionen von COMP mit Kollagen I und den assoziierten FACIT Kollagenen XII und XIV stören und auf diese Weise zu einer Verdichtung

des Gewebes mit erhöhter biomechanischer Zugkraft innerhalb der betroffenen Regionen führen, die sich in einer Aktivierung von Fibroblasten auswirken kann.

Auf diese Weise könnte COMP pathologische Veränderungen begünstigen und somit eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung fibrotischer Reaktionen spielen.